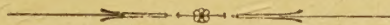


ÉTUDE

N° 572

SUR

LA DIGITALE



SYNTHÈSE

Présentée et publiquement soutenue à l'École Supérieure de Pharmacie de Montpellier

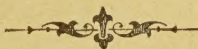
Le 15 Février 1895

PAR

Émile CHAUEAU

Né à Montfaucon-sur-Moine (Maine-et-Loire), le 31 décembre 1868

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1^{re} classe



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

Ancien hôtel de la Faculté des Sciences

—
1895

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier

Professeurs

MM.

F. JEANJEAN (I. P. ☉), DIRECTEUR	Chimie analytique et Toxicologie.
L. COURCHET (I. P. ☉)	{ Histoire naturelle des médicaments Botanique
G. MASSOL (I. P. ☉)	Physique.
F. GAY (A. ☉)	Pharmacie.
C. ASTRE (A. ☉), chargé de cours	Chimie générale.

Cours complémentaires et auxiliaires

MM.

IMBERT, chargé du cours.	Chimie minérale.
JADIN, chargé du cours	Minéralogie et Hydrologie.
PLANCHON, chargé du cours. . .	Matière médicale.
JADIN, agrégé	Pharmacie chimique.
PLANCHON, agrégé	Organographie.
JADIN, agrégé	Pharmacie chimique.

Agrégés

MM. C. ASTRE (A. ☉).
PLANCHON (A. ☉).
JADIN.
IMBERT, chargé des fonctions.

Secrétaire H. GOT (I. P. ☉).
Secrétaire honoraire : F.-J. BLAISE (I. P. ☉).

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les Candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

E. CHAUVEAU.

A MES MAITRES

Hommage respectueux.

A MES AMIS

E. CHAUVÉAU.

INTRODUCTION

L'étude des principes actifs de la digitale a préoccupé dans ces dernières années un grand nombre de chimistes. On a beaucoup discuté sur les produits français, d'un côté, les produits allemands, de l'autre.

Cette question des principes actifs de la digitale serait, d'après M. Bardet, sur le point d'être résolue (1). Aussi nous a-t-il paru intéressant de résumer dans cette synthèse, à côté de l'étude de la digitale, les principales opinions émises jusqu'à ce jour.

Nous avons divisé ainsi notre travail :

- I. Etude botanique.
- II. Etude chimique.
- III. Etude pharmaceutique.

Nous avons spécialement porté notre attention sur la partie chimique.

Mais, avant d'aborder cette étude, qu'il nous soit permis de

(1) Les Nouveaux Remèdes, 24 janvier 1895, page 31.

témoigner notre reconnaissance à nos Maîtres de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier et de l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie de Nantes.

Que tout spécialement, M. le professeur Gay et M. le professeur L. Planchon, de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier, veuillent bien agréer l'expression de notre gratitude !

É T U D E

SUR

LA DIGITALE

HISTORIQUE DE LA DIGITALE

Nous n'avons aucun document très ancien sur l'emploi de la digitale en médecine. Les descriptions faites de cette plante avant le XVI^e siècle sont vagues et embrouillées ; ce n'est qu'à la fin du XVIII^e siècle que ses propriétés médicinales ont été sérieusement étudiées.

Léonard Fuchs (1542) donna les véritables caractères de la digitale ; il dit que de son temps elle ne possédait ni nom grec ni nom latin et était considérée comme un médicament violent (1) ; il l'appelle DIGITALE (*Digitalis purpurea*), parce que sa corolle offre une ressemblance marquée avec un doigt de gant. Elle a reçu différents noms : *gant de Notre-Dame*, *doigtier de Notre-Dame*, *queue de loup*, *gant du berger*, *gantelée*, etc.

(1) The chemist and druggist, march 15, 1877, p. 99.

On la trouve inscrite à la pharmacopée de Londres en 1650, employée comme éméto-cathartique ; mais les premières recherches sur son action thérapeutique sont dues à Withering, savant botaniste et médecin. Withering et son ami Cullen signalèrent son action physiologique sur le cœur et ses effets sur la circulation ; Withering, dans un ouvrage célèbre (1), l'appelle l'opium du cœur.

Clutterbuck la préconise contre la fièvre, et Rasori, en 1811, en fait le sujet d'un mémoire spécial. Schönbein, étonné des effets de la digitale, s'était écrié un jour, dans une de ses cliniques : « Sans la digitale, comment saurais-je pratiquer la médecine ».

En France, on admettait la théorie de Withering, regardant la digitale comme sédative.

A partir de 1820, les chimistes cherchent à isoler le principe actif (2).

C'est Paucuy d'Amiens (1820) qui prépare un produit inerte qu'il appelle *digitaline* (3). C'est Leroyer de Genève (1824) qui extrait de la digitale un magma informe. En 1830, ce sont Haase et Rein, qui ne sont guère plus heureux. Welding en 1833, Lancelot, pharmacien à Châtillon, 1834, Dulong d'Astafort, 1835, obtiennent des produits très impurs. En 1837, Henry, pharmacien à Phalsbourg, prépare une substance mal définie, mais qui va servir de base aux recherches d'Homolle et Quevenne.

C'est à Homolle et Quevenne (1844) qu'appartient l'honneur d'avoir isolé le principe actif, ou plutôt un mélange de principes actifs. Un de ces principes a été obtenu à l'état de pureté, en 1868, par M. Nativelle, la *digitaline cristallisée*.

(1) De la digitale et de ses usages médicaux, 1785.

(2) Les Nouveaux Remèdes, 1890, page 306.

(3) *Idem*, 1892, page 7.

Cette importante découverte lui méritait, en 1872, le prix Orfila.

Il serait trop long d'énumérer les travaux de MM. Morin, 1845 ; Kosmann, 1845 à 1860 ; Walz, 1846-58 ; Gorz, 1873 ; Hepp, Schmiedeberg, Flückiger, 1874 ; Adrian, Bardet, Arnaud, sur les principes actifs de la digitale. Nous nous contenterons de donner leurs appréciations au chapitre de l'étude chimique de la plante.

Dernièrement, un chimiste distingué, M. Houdas, a isolé un nouveau principe, un glucoside parfaitement déterminé : nous voulons dire la *digitaléine*.

Étude botanique

Habitat. — La digitale est une belle plante répandue dans la plus grande partie de l'Europe. Elle aime les clairières, les taillis granitiques, glaiseux, stériles. Elle croît dans les terrains vagues, aux bords des bois. Elle est silicicole. En France, on la trouve en abondance, dans les Vosges, en Bretagne, en Anjou. D'après M. Baillon, elle croît depuis le 62° de latitude nord (1). Elle manque complètement dans les Alpes suisses et le Jura (2). On la trouve au centre et au sud de l'Espagne, au nord de l'Italie, en Allemagne, en Angleterre, au sud de la Suède, etc.

C'est une plante bisannuelle, haute de cinq à quinze décimètres.

Feuilles. — Les feuilles sont alternes, diversiformes ; les inférieures, ovales lancéolées, brièvement pétiolées, disposées en rosette à la base de la tige. Elles sont pubescentes, crénelées, grisâtres en dessous, oblongues, pointues. Les supérieures sont sessiles, courtes, bords à crénelures très régulières, obtuses au sommet (3).

Ces feuilles sont d'un vert grisâtre à la face supérieure ; elles sont remarquables par un réseau généralement plus apparent sur la face inférieure. Celle-ci est blanchâtre, couverte de poils, alors que la face supérieure est à peine pubes-

(1) Baillon, Dictionnaire botanique.

(2) Flückiger, 1891, page 670.

(3) Cauvet. Eléments de matière médicale, tome II, page 746.

cente. Ces poils sont simples, pluricellulaires, formés de cellules qui s'aplatissent en se desséchant. A la face supérieure, les poils sont plus courts. On peut constater, à la loupe, que la pointe de chaque crénelure de la feuille est munie d'une petite glande luisante, en forme de verrue. Le pétiole est pourpré, ailé par décurrence du limbe. De nombreuses nervures enfoncées en dessus, saillantes en dessous, roses ou rougeâtres vers le tiers inférieur, parcourent les feuilles.

Les feuilles vont en diminuant, à mesure que l'on s'élève sur la tige.

Fleurs. — Les fleurs sont pendantes, disposées en une grappe terminale généralement unilatérale.

Le calice est à cinq sépales, libres entre eux jusqu'à la base, acuminés, trinerviés (Kirschleger) ; les deux antérieurs recouvrant les latéraux, et ceux-ci le postérieur. La corolle est gamosépale, tubuleuse, très largement ouverte à son sommet ; son limbe est à deux lèvres très courtes, la supérieure recouvrant la lèvre inférieure dans le bouton, à préfloraison imbriquée. On remarque à la face interne des aréoles noirâtres et des poils blanchâtres.

Les étamines sont au nombre de quatre, incluses, didynames et superposées, deux aux sépales latéraux, deux aux sépales antérieurs. Ces dernières sont plus grandes que les autres. Insérées sur le tube de la corolle, à anthères bi-loculaires, elles sont introrses et s'ouvrent par deux fentes longitudinales. Les deux loges de chaque anthère ne sont unies au connectif que par leur sommet et sont divariquées.

Le gynécée se compose d'un ovaire supère, surmonté d'un style terminé par deux lamelles recouvertes sur leur face interne de papilles stigmatiques. Cet ovaire, entouré à sa base d'un disque hypogyne, est bi-loculaire, à loges antérieure et

postérieure. Dans chaque loge, on trouve un gros placenta axile, supportant un grand nombre d'ovules anatropes.

Le fruit est une capsule septicide, à deux valves qui montrent dans son milieu les placentas couverts de graines. Ces graines sont petites, anguleuses, renfermant un embryon, entouré d'un albumen abondant. Le fruit est acuminé, ovoïde, un peu plus long que le calice.

Les fleurs ont une coloration d'un rouge pourpre à l'extérieur, d'un rose pâle, parsemé de taches noirâtres à l'intérieur.

Tels sont les caractères botaniques de la digitale pourprée (*Digitalis purpurea* L.), caractères qui la font ranger dans la série des Digitalées, genre des Scrofularinées.

ANATOMIE DES FEUILLES DE DIGITALE

Dans les droguiers, les feuilles de digitale se présentent débarrassées du pétiole et de la plus grande partie de la nervure médiane. Elles montrent sur la face inférieure des poils nombreux, composés de cellules articulées. La face inférieure est d'apparence blanchâtre, alors que la face supérieure est plus verte. On remarque également sur celle-ci des poils, mais en nombre moindre que sur la face inférieure.

La nervure médiane et les nervures secondaires sont plus apparentes à la face inférieure de la feuille.

RÉCOLTE DES FEUILLES DE DIGITALE

Nous savons que le terrain, le climat, l'âge de la plante jouent un rôle considérable dans l'action de cette même plante employée comme médicament.

Aussi ne doit-on récolter que des feuilles de digitale des terrains secs. De même, il faut se servir des feuilles de digitale non cultivées, la culture modifiant leurs propriétés. On admet généralement aussi que les feuilles doivent être celles de deuxième année, cueillies quelque temps avant la floraison ou dès l'apparition des premières fleurs.

Opinion de M. Schneider. — Cependant, M. Schneider prétend qu'il y a avantage à ne se servir que des feuilles de première année, cueillies en août et septembre. Elles contiendraient, d'après lui, plus de principes actifs que les feuilles de seconde année. A l'appui de son assertion, il dit que les feuilles de digitale envoyées par les herboristes de la Forêt-Noire, cueillies vers la fin de mai, n'avaient donné qu'un faible précipité par le tannin.

Un de ses amis, pharmacien, lui a envoyé des feuilles de digitale cueillies en août et septembre ; ces feuilles lui ont donné une infusion fortement colorée, d'une odeur et d'une saveur prononcée, qui formait avec l'acide tannique un précipité immédiat et très abondant.

Opinion de MM. Flückiger et Hanbury. — Flückiger et Hanbury disent de cueillir les feuilles en pleine floraison, et ils conseillent aux pharmaciens d'acheter leur digitale en fleurs et d'en détacher eux-mêmes les feuilles.

DE QUELQUES PLANTES CONFONDUES AVEC LA DIGITALE

On a confondu avec les feuilles de digitale pourprée les feuilles de la *Digitalis ambigua*, de la conyze squarreuse, de l'aunée, de consoude, de molène, de pulmonaire, de bourrache. Nous allons donner en quelques mots les caractères de ces feuilles.

1° *Feuilles de Digitalis ambigua* (Murr). — Les feuilles de la *Digitalis ambigua* sont plus minces et plus aiguës, dentées en scie, à pétiole peu marqué, à réseau de nervure incomplet, peu apparent.

2° *Feuilles de Conyza squarrosa* (Composées). — La conyze squarreuse nous montre des feuilles obovales, obtuses, vertes, pubescentes sur les deux faces, moins sur la face supérieure. Le limbe est largement crénelé, à nervures blanchâtres ou verdâtres (Timbal-Lagrave). Le pétiole est plan et non canaliculé. Froissées, les feuilles de conyze dégagent une odeur désagréable, fétide (Pereira). En regardant à la lumière les feuilles de digitale, on reconnaît entre les nervures de la face inférieure un second réseau de nervures à mailles finement dessinées. Ce caractère manque à la conyze.

3° *Feuilles d'Inula helenium, aunée* (Composées). — Les feuilles d'*Inula helenium* sont à bords presque entiers, les nervures secondaires partent presque à angle droit de la nervure médiane. Elles sont moins fortement réticulées sur les deux faces.

4° *Feuilles de consoude* (*symphitum officinale*, Borraginées). Le *Symphitum officinale* se distingue facilement par ses feuilles ovales, à poils rudes, grandes, à saveur mucilagineuse.

5° *Feuilles de bouillon blanc* (*Verbascum Thapsus*, Scrofularinées). Ces feuilles sont elliptiques, laineuses sur les deux faces, couvertes d'un duvet de poils longs, très serrés, étoilés. Le pétiole est gros, triangulaire et non accompagné d'une décurrence du limbe, comme dans la digitale. Elles sont douces au toucher, à saveur légèrement amère.

6° *Feuilles de pulmonaire*. (*Pulmonaria officinalis*, Borragi-

nées). La pulmonaire présente des poils rugueux et des taches pâles, qu'on a comparées aux lacunes des poumons,

7° *Feuilles de Bourrache* (*Borrigo off.* Borrag.). Les feuilles de bourrache sont couvertes de poils cassants, formant une sorte de rape végétale.

Etude chimique

DE LA DIGITALINE AMORPHE

Nous avons dit, dans l'historique de la digitale, qu'Homolle et Quevenne isolèrent un principe actif, ou plutôt un mélange de principes actifs, auquel ils donnèrent le nom de digitaline amorphe. Ils trouvèrent aussi que les feuilles de digitale contiennent les principes suivants : digitalose, digitalin, digitalide, acide digitalique, acide antirrhinique, acide digitaléique, tannin, amidon, sucre, pectine, matière albuminoïde, matière colorante rouge-orange cristallisable, chlorophylle, huile volatile.

Nous allons étudier la digitaline amorphe inscrite au Codex, les autres principes tels que l'acide digitalique, le digitalose, la digitalide, le digitalin, l'acide antirrhinique, n'offrant qu'un médiocre intérêt et étant loin d'être déterminés.

1° Mode d'extraction. — Procédé Homolle et Quevenne modifié par Homolle. (Codex, 1884, page 198).

On retire la digitaline amorphe des feuilles de la digitale, en précipitant sa solution aqueuse par le tannin, qu'on enlève ensuite à l'aide de l'oxyde de plomb.

Feuilles de digitale pourprée en poudre.	1000	grammes
Sous-acétate de plomb liquide.	250	—
Carbonate de sodium.	40	—
Phosphate de sodium.	20	—
Tannin.	40	—
Litharge	25	—
Charbon animal.	50	—
Alcool à 90° }	Q. s.	—
Eau		

On place la poudre sèche dans un appareil à déplacement, et on l'humecte avec 1 litre d'eau distillée. On ajoute ensuite peu à peu, et par petites portions, des quantités d'eau suffisantes pour obtenir 3 litres de liqueur, dont la densité soit de 1,05 au minimum. On y verse alors l'acétate de plomb, puis on sépare le précipité au moyen d'un filtre. On ajoute successivement au liquide filtré les solutions du carbonate et du phosphate de sodium. On filtre, et on précipite la liqueur par une solution de tannin.

Le précipité est recueilli sur un filtre, puis mélangé avec la litharge et le charbon animal. On sèche le mélange, on l'épuise par l'alcool à 90° et on évapore la solution à siccité, au bain-marie. Le résidu est traité par l'eau distillée d'abord, et on reprend par l'alcool à 90°. On chasse de nouveau l'alcool et on épuise le produit restant par le chloroforme. La solution chloroformique abandonne la digitaline par évaporation.

M. Lefort a modifié le procédé du Codex, en substituant l'alcool faible à l'eau pour épuiser la digitale. A la place du phosphate de sodium pour précipiter l'excès de plomb, il emploie le carbonate de sodium (1).

(1) Andouard, Nouveaux éléments de pharmacie, page 486.

2° *Propriétés physiques et chimiques de la digitaline amorphe.*

— La digitaline amorphe du Codex est d'un jaune pâle, aromatique, inaltérable à l'air et non hygrométrique. Elle n'a pas de pouvoir rotatoire. La densité est de 1,248. Elle fond vers 100°, et brunit à 180°, en se décomposant. Elle répand une odeur semblable à celle de l'oliban, si on la brûle sur une lame de platine. Vis-à-vis des dissolvants neutres, elle se comporte comme la digitaline cristallisée, c'est-à-dire qu'elle se dissout en partie dans le chloroforme ; l'éther pur, la benzine, le sulfure de carbone ne la dissolvent pas. La glycérine peut en dissoudre des proportions notables. Elle ne forme de combinaison chimique qu'avec le tannin. Ses solutions perdent leur amertume, quand elles sont mises en contact avec diverses matières organiques (albumine, fibrine, pain, gluten, caséum, chair musculaire, etc.) Le charbon animal l'enlève à ses dissolutions (1).

3° *Que faut-il penser de la digitaline amorphe ?* — Pour MM. Homolle et Quevenne, il est évident qu'ils considéraient leur digitaline amorphe comme un produit défini, à action physiologique constante (2). Mais pour qu'une substance soit chimiquement définie, il faut que l'on puisse lui assigner une formule et qu'on l'ait obtenue pure et cristallisée.

M. Adrian estime que la digitaline amorphe chloroformique (procédé du Codex) est identique au point de vue de l'action thérapeutique à la digitaline cristallisée isolée par Nativelle. Il dit qu'elle n'est qu'une modification moléculaire de la seconde ; modification qu'il explique, soit par l'influence des dissolvants d'apparence inoffensive, à chaud ou à froid, soit par les agents extérieurs, température, air, etc. (3). Il

(1) Andouard. Nouveaux éléments de pharmacie.

(2) Les Nouveaux remèdes, p. 112, 1890, sixième année.

(3) Les Nouveaux remèdes (1890), sixième année, p. 113.

cite à l'appui de son assertion que M. Arnaud, dans des recherches pratiquées sur de la digitaline cristallisée, aurait trouvé des traces de produit non cristallisé. Pour M. Adrian, c'est une transformation moléculaire qui s'est opérée. M. le docteur Bardet trouve l'explication ingénieuse, mais insuffisante.

M. Kosmann estime que la digitaline amorphe est un produit intermédiaire (1) entre la digitaléine et la digitaline : elle renfermerait une molécule de glucose, qu'elle perd par l'action des acides étendus, en fournissant la digitaline cristallisée.

M. Blaquart (2) croit que l'action thérapeutique de la digitaline amorphe est due à 10-12 p. 100 de digitaline cristallisée qu'elle renferme (1872).

M. Bardet admettait lui aussi, comme M. Adrian, la même valeur thérapeutique ; mais il expliquait son activité par la plus ou moins grande quantité de digitaline cristallisable qu'elle pouvait renfermer (3).

D'après Schmiedeberg et Flückiger, il résulterait que la digitaline amorphe serait composée de quatre produits non azotés : *digitonine*, *digitaline*, *digitaléine*, *digitoxine* (4).

Mais une opinion toute récente et vraisemblable est celle de MM. Houdas, Bardet et Franck. D'après ces savants, la digitaline amorphe, dite chloroformique, ne saurait être substituée à la digitaline cristallisée. Son activité serait due à un corps, probablement glucosidique, d'activité considérable, qui peut en faire varier l'énergie (5), et qui n'a pas été encore isolé,

(1) Journ. de pharm., t. XX, p. 427.

(2) Andouard. Nouveaux éléments de pharmacie (1892), p. 489.

(3) Les Nouveaux remèdes (1890), p. 112.

(4) Journ. de pharm. et de chim. (1894). Extrait d'une discussion à l'Académie de médecine de Belgique, par M. le professeur Van Aubel.

(5) Les Nouveaux remèdes (1895), 24 janvier, p. 31.

DIGITALINE CRISTALLISÉE DE NATIVELLE

Le produit obtenu par Homolle et Quevenne ne pouvait être considéré comme un corps défini, puisqu'il ne cristallisait pas. Il était cependant suffisamment constant dans son action thérapeutique, pour qu'on ait pu dire que ces deux chimistes aient réussi à obtenir de la digitaline active (1).

Pour obtenir ce produit cristallisé, d'infatigables chercheurs se mirent à l'étude ; Homolle et Quevenne, Henry, Dorvault, Gæthals, Nativelle (2). C'est ce dernier qui, en 1868, eut l'honneur, nous l'avons déjà dit, de découvrir la digitaline cristallisée (3).

1° *Mode d'extraction : Procédé Nativelle (Codex, p. 200).* — M. Nativelle a donné le procédé suivant pour l'obtenir :

Feuilles de digitale des Vosges, cueil-	
lies la deuxième année avant la flo-	
raison et réduites en poudre assez	
ténue	1000 gr.
Acétate de plomb neutre cristallisé .	250 »
Eau distillée	1000 »

On dissout d'abord l'acétate de plomb dans l'eau froide, on y délaie la digitale, et le mélange, passé au tamis de crin n° 3,

(1) Bardet dans les Nouveaux remèdes (1890), sixième année, p. 307.

(2) et (3) Les Nouv. rem. (1890), sixième année, p. 307 et 308.

est conservé pendant 24 heures et agité de temps à autre. On le lessive alors avec de l'alcool à 50°. Puis la solution est additionnée de 20 gr. de bi-carbonate de sodium dissous dans l'eau froide. On distille l'alcool, lorsque l'effervescence est terminée, et on réduit le résidu à 2 kilogr. au bain-marie. Quand la liqueur est refroidie, on ajoute son poids d'eau et on laisse reposer trois jours. Le liquide clair est alors décanté (1).

Le précipité, égoutté sur une toile, pèse environ 100 gr. On le divise dans 1000 gr. d'alcool à 80°; on passe le tout au tamis de crin n° 1 et on fait bouillir. On y ajoute 10 gr. d'acétate de plomb dissous, on chauffe un peu et on filtre. Le dépôt est lavé à l'alcool et exprimé. Aux liquides clairs on ajoute 25 gr. de charbon végétal lavé et pulvérisé. On distille, puis, l'alcool étant entièrement chassé au bain-marie, on ajoute au produit assez d'eau pour remplacer celle qui a disparu. Après refroidissement on fait égoutter sur le tamis déjà employé. On lave avec une petite quantité d'eau le charbon qu'on sèche à 100°; puis on le lessive avec du chloroforme pur, jusqu'à ce que le liquide qui coule soit incolore.

Ce résidu contient : digitaline brute, huile, matière poisseuse. On le dissout dans 100 gr. d'alcool à 90°, on y ajoute 1 gr. d'acétate neutre de plomb dissous et 10 gr. de charbon animal lavé. On fait bouillir pendant 10 minutes et on laisse déposer. La solution froide est décantée sur un tampon de coton; sur lequel on verse ensuite le dépôt noir, qu'on épuise aussitôt par l'alcool, jusqu'à cessation d'amertume.

Les liqueurs distillées abandonnent la digitaline confusément cristallisée et imprégnée d'huile et de liqueur aqueuse. On isole la digitaline, on la pèse et on la dissout à chaud dans 6 à 12 gr. d'alcool à 90°, suivant sa quantité. Quand la

(1) Andouard (1892). Nouveaux éléments de pharmacie, p. 486 et 487.

solution est refroidie, on y ajoute la moitié de son poids primitif d'éther officinal, puis autant d'eau distillée qu'il y a d'éther et d'alcool. Il se forme en peu de temps deux couches, l'une supérieure colorée, de nature huileuse, l'autre inférieure incolore, dans laquelle la digitaline cristallise presque aussitôt. On égoutte les eaux mères, et on achève le lavage avec un peu d'éther.

Purification de la digitaline. Procédé du Codex (1). — Pour purifier la digitaline on la dissout dans 20 gr. de chloroforme pur. La solution éclaircie est filtrée et évaporée à siccité. On ajoute un peu d'alcool, que l'on chauffe avec le résidu pour le débarrasser du chloroforme qu'il a retenu. Ce résidu est alors dissous dans 30 gr. d'alcool à 90°. On ajoute 5 gr. de noir animal lavé; on fait bouillir pendant 10 minutes, et la solution filtrée, puis distillée, abandonne la digitaline encore un peu colorée. On la reprend alors à chaud par une quantité d'alcool suffisante pour la dissoudre; on y ajoute un poids d'éther égal à la moitié de celui de l'alcool, un poids double d'eau distillée, puis on agite: la digitaline cristallise en quelques heures, on l'égoutte et on la lave avec un peu d'éther.

Procédé Tanret (2). — M. Tanret donne le procédé suivant pour l'obtenir. Nous dirons d'abord, d'après M. Tanret, que la digitaline ne saurait être combinée avec le tannin, tandis que pour Nativelle et Soubeiran, elle se trouverait à l'état de tannate dans la plante; voilà pourquoi dans toutes les méthodes d'extraction, après avoir épuisé la digitale par l'eau ou l'alcool, on traite par l'acétate de plomb, pour dégager la digitaline de sa prétendue combinaison avec le tannin.

(1) *Codex*, 1884, page 201.

(2) *Union*, 1875, page 270.

Le procédé Tanret repose sur la solubilité du tannate de digitaline dans l'alcool, son insolubilité dans le chloroforme et sa facile décomposition en solution alcoolique par l'oxyde zinc ou l'oxyde rouge de mercure.

Pulvériser grossièrement les feuilles de digitale (en rejeter le dernier quart), les mélanger intimement avec leur poids d'alcool à 60° centésimaux ; traiter par déplacement.

Quand la lixiviation a été bien conduite, la digitaline a passé dans les quatre premières portions recueillies, on distille pour en retirer l'alcool ; agiter le liquide restant avec environ le dixième de son poids, laisser reposer. Quand le chloroforme s'est bien séparé, on l'enlève avec un entonnoir à robinet, et on recommence à agiter avec d'autre chloroforme, le vingtième cette fois. Le chloroforme des deux opérations mêlé est abandonné quelque temps au repos. On le lave ensuite avec son poids d'eau pour en séparer l'alcool qu'il a dissous, puis on l'agite avec une solution concentrée de tannin de volume égal au sien. Il se sépare alors du tannate de digitaline qu'on recueille et qu'on malaxe avec du chloroforme nouveau pour entraîner celui qui est coloré, et le souille. Puis, on dissout dans l'alcool à 90°, on y délaie de l'oxyde de zinc et on abandonne le mélange à lui-même, en l'agitant de temps en temps. Il se forme un tannate métallique, et la digitaline se dissout dans l'alcool. On filtre, on agite avec du charbon animal lavé jusqu'à entière décoloration. On filtre de nouveau, puis on abandonne à l'évaporation. Si elle marche vite, on n'obtient que des grains de digitaline blanche, composés d'aiguilles rayonnant du centre, et des aiguilles de digitaline, si elle se fait lentement. Quand la cristallisation n'augmente plus, on décante le liquide aqueux qui contient la digitaline. M. Tanret, pour reconnaître s'il reste du tannin dans la dissolution emploie le procédé suivant donné par M. Berthelot : « Verser une goutte de liquide sur du papier blanc, filtrer et toucher

l'auréole avec une baguette de verre plongée dans le réactif. Dans le cas qui nous occupe, on se sert d'une solution étendue de perchlorure de fer. Lorsque l'auréole ne noircit plus, c'est qu'il n'y a plus de tannin. La digitaline se comporte comme une base en solution acide ; elle peut être enlevée entièrement par le chloroforme. »

2° *Propriétés physiques et chimiques de la digitaline cristallisée.* — La digitaline cristallisée est à peine soluble dans l'eau froide ou bouillante, un peu plus soluble dans l'alcool absolu (0,82 p. 100), soluble dans douze parties d'alcool à 90° froid, et dans 6 parties du même alcool bouillant. Son meilleur dissolvant est le chloroforme. Quant à la benzine, au sulfure de carbone et à l'éther pur, ils ne la dissolvent pas. Chauffée à une température un peu au-dessous de 100°, elle manifeste des propriétés électriques (1). Chauffée avec précaution, elle fond à 243° (Arnaud), sans se colorer, se boursouffle, répand d'abondantes vapeurs et disparaît, sans laisser de traces. Elle ne contient pas d'azote (Nativelle). Ses cristaux sont incolores, légers, formés d'aiguilles courtes, groupés autour d'un même axe, doués d'une amertume excessive, persistante.

3° *Que faut-il penser de la digitaline cristallisée ?* — La digitaline cristallisée de Nativelle ne serait, d'après M. Kosmann, pharmacien à Nancy, qu'un produit intermédiaire entre la digitaline insoluble et un produit obtenu par lui, la digitalirétine. Ce serait un produit altéré en partie par la multiplicité des manipulations (2). Il lui assignerait à peu près la formule suivante, $C^{54}H^{44}O^{30}$.

(1) Andouard. — Nouveaux éléments de pharmacie, 1892, p. 489.

(2) Sur la nature chimique de la digitaline, par C. Kosmann, p. 433.

Schmiedeberg et Flückiger (1875) ont vu dans la digitaline cristallisée de Nativelle un produit complexe, dont la plus ou moins grande activité serait due à la digitoxine (1), produit allemand, isolé par Schmiedeberg.

Pour M. Nativelle, dans une réponse faite à M. Kosmann, son produit cristallisé est à la digitale ce que la quinine est au quinquina, la morphine à l'opium (2).

MM. Adrian et Bardet estiment que la digitaline cristallisée est un produit parfaitement défini, comme l'a démontré M. Arnaud ; jusqu'en ces derniers temps, on croyait, avec MM. Adrian et Bardet, que la digitaline cristallisée et un produit allemand, dont nous parlerons bientôt, la digitoxine, étaient identiques (3). D'après les analyses comparatives faites en 1888 de la digitaline Adrian et de la digitoxine de la maison Merck (4), ces auteurs étaient en droit d'assimiler les deux produits.

Mais M. Masius (5) avança que la digitoxine était deux ou trois fois plus active que la digitaline. M. Bardet reprit alors les analyses des deux produits, et il trouva, en effet, que la digitoxine de Merck ne répondait plus à la digitaline cristallisée chloroformique (6) ; ses résultats étaient d'ailleurs en concordance avec ceux de MM. Franck et Houdas (7).

M. Arnaud nous a donné la formule de la digitaline ; con-

(1) Journ. de pharm. et chim., 1894.

(2) Journ. de pharm. et chim., 1874, page 292.

(3) Les Nouv. rem., 1890, sixième année.

(4) *Idem*, 1895, onzième année, page 31.

(5) Académie de Médecine de Belgique. — Semaine médicale, 1894, p. 315.

(6) Les Nouv. rem., 1895, 24 janvier.

(7) *Idem*, *Ibid.* .

trairement aux assertions de Schmiedeberg (1), il a démontré que la digitaline cristallisée était un produit parfaitement défini (2), soluble dans la benzine bouillante ; son point de fusion, ou plutôt les points de fusion des deux digitalines cristallisées, sur lesquelles opérait M. Arnaud (l'une préparée à son laboratoire, l'autre digitaline cristallisée Adrian, procédé de Nativelle) ; leurs points de fusion se maintiennent entre 243° et 245°, 245° et 246°. Après lavage à l'alcool froid par 25 cc., employés successivement, les digitalines donnèrent comme points de fusion 243°-245°. M. Arnaud a obtenu la formule de la digitaline indirectement, au moyen d'un dérivé permettant d'arriver à un tel résultat par la connaissance du poids moléculaire.

L'analyse élémentaire de ce dérivé, rapprochée de la composition centésimale de la digitaline, conduit à attribuer à celle-ci la formule $C^{31}H^{50}O^{10}$, dont le poids moléculaire élevé s'accorde bien avec le point de fusion, 243°, trouvé en moyenne.

D'après M. Arnaud, l'action de la baryte en présence de l'eau et un tube scellé chauffé à 180° pendant plusieurs heures est très nette (3). Il se forme un corps cristallisé, insoluble dans l'eau, renfermant une proportion notable de baryum combiné ; on peut l'isoler et le purifier en le lavant à l'eau bouillante, de manière à enlever l'excès de baryte, en le dissolvant dans une grande quantité d'alcool à 90° bouillant, qui l'abandonne par distillation. Le sel obtenu fond vers 305°-310°.

Cette réaction de la baryte, en présence de l'eau sur la

(1) Schmiedeberg, Archiv. für pathol. und pharm., 3^e série, p. 16, 1875.

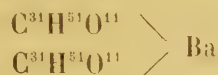
(2) Ac. des sc., 1889, page 679.

(3) Ac. des sc. 1889, page 677 ; Journal de pharmacie et de chimie, XX, 454, 15 novembre 1889.

digitaline, peut être considérée comme une véritable hydratation : il y a fixation d'une molécule d'eau et formation d'un corps à fonction acide.



le sel barytique devenant alors



Il semblerait donc que la digitaline cristallisée, principe défini, est non un glucoside, mais un anhydride d'acide.

La formule de Schmiedeberg $\text{C}^{21}\text{H}^{32}\text{O}^7$ (1) ne saurait être admise, le poids moléculaire exprimé par cette formule étant beaucoup trop faible, pour expliquer la formation du dérivé barytique.

La digitaline, d'après M. Arnaud, sous l'influence des alcalis en présence de l'eau, a la faculté de s'hydrater en donnant des dérivés métalliques. Il est possible que tous les corps à formules complexes trouvés dans la digitale, dérivent les uns des autres par oxydation ou réduction pendant les actes de la végétation (2).

En résumé, la digitaline cristallisée représente un principe réellement défini, d'action constante, et bien connue au point de vue thérapeutique (3).

(1) Schmiedeberg, Archiv. für exp. pathol. und Pharm., 3^e série, p. 16, 1875.

(2) Recherches sur la tanghinine et la digitaline, par M. Arnaud.

(3) Les Nouv. rem., 24 janvier 1895, page 31.

DIGITALINE KOSMANN

Il nous a paru bon de dire un mot de la digitaline Kosmann, bien que ce produit ne soit point déterminé. Pour M. Kosmann, il existe dans la digitaline pourprée (1) un principe immédiat, successivement appelé digitaline, digitasoline, digitalétine. Ce produit, soluble dans l'eau, est très hygroscopique et altérable par l'action de l'eau, des acides et des alcalis. Soumis à l'action des acides sulfurique ou chlorhydrique étendus, il se dédoublerait en glucose et en digitaliné insoluble, laquelle digitaline, soumise encore à l'action des acides, se dédoublerait de nouveau en glucose et en digitalirétine, nommée aussi paradigitalétine. Cette digitalirétine se décomposerait ultérieurement, par l'action prolongée des acides, en digitalirétine déshydratée et en quatre molécules d'eau.

Que faut-il penser de la digitaline de Kosmann ? — Nous croyons, et cela d'après les recherches de M. Houdas sur la digitaléine, de M. Bardet sur la digitaline cristallisée, de Schmiedeberg sur les principes actifs de la digitale, que la digitaline soluble de M. Kosmann ne peut être qu'un mélange de digitaléine et de digitonine, mélange que Schmiedeberg appelle digitalines solubles.

Il est donc inutile de conserver tous ces noms, qui ne servent qu'à jeter la confusion dans un sujet si complexe.

Parmi les principes définis extraits de la digitale, il nous reste à parler de la digitaléine.

(1) Kosmann, Journ. de pharmacie et de chimie, t. XX, p. 427.

DIGITALÉINE

La digitaléine française, en Allemagne digitaline, a sensiblement pour formule, $C^{62}H^{53}O^{34}$ (1). Homolle et Quevenne avaient signalé sa présence dans les feuilles de digitale (2). Nativelle l'avait obtenue impure et lui avait donné son nom de digitaléine (3). Schmiedeberg lui avait assigné à peu près la formule de M. Houdas (4).

Walz, Goërz, Kosmann l'ont aussi étudiée, et chacun lui a donné un nom différent (5).

M. Houdas nous dit, dans un mémoire présenté à l'Académie de Médecine en janvier 1891, que les digitalines solubles de Schmiedeberg sont constituées en majeure partie de digitaléine. C'est la raison qui lui fait rétablir le nom de digitaléine donnée par Nativelle.

1^o Mode d'extraction. — Les principes solubles dans l'eau obtenus dans la préparation de la digitaline sont traités par l'alcool absolu. Et, suivant les indications de Schmiedeberg, on précipite la solution par de l'éther, mais en ayant soin de fractionner les précipités un grand nombre de fois. Dans tous ces précipités, on peut retirer un même corps cristallisé,

(1) Les Nouv. rem., huitième année, 1892, p. 7.

(2) Homolle et Quevenne, Journ. de pharm. et de ch., t. vii, p. 57, 1845.

(3) Nativelle, Journ. de pharm. et de chim., t. xx, p. 81.

(4) Les Nouv. rem., 1893.

(5) Kosmann, Journ. de pharm. et de chim., t. xx, p. 427. — Walz, Jahresb. f. prakt. Ph., t. xiv, 20.

identique à celui fourni par la partie insoluble dans l'alcool absolu (1).

2° *Propriétés physiques et chimiques.* — La digitaléine est en cristaux incolores. Si à une solution aqueuse de digitaléine, on ajoute un alcool de la série grasse, on obtient une combinaison cristallisée d'alcool et de digitaline hydratée. La solubilité de ces cristaux est en raison inverse du poids moléculaire de l'alcool employé.

Les phénols semblent se comporter comme les alcools.

A 110°, la digitaléine cristallisée dans l'alcool ordinaire perd son eau et son alcool.

La lumière polarisée est déviée à gauche de $-49,25$.

Chauffée, la digitaléine n'éprouve pas de fusion bien nette ; vers 250° elle s'agglomère, se boursoufle vers 270° ; à 280°, est complètement caramélisée.

Le tannin, l'acétate de plomb ammoniacal, la précipitent. L'acide chlorhydrique à froid la dissout sans coloration. L'acide sulfurique étendu de son volume d'eau, donne une coloration jaunâtre à froid qui passe au rouge, puis au noir sous l'action de la chaleur.

L'action des acides dilués donne deux nouveaux glucosides sans mise en liberté de glucose. Une solution de digitaléine dans l'acide sulfurique au millième, abandonnée depuis le 30 juillet 1890, ne donne pas trace de réduction avec la liqueur de Fehling, bien qu'elle ne contienne plus de digitaléine non décomposée (2).

3° *Que faut-il penser de la digitaléine ?* — D'après Schmie-

(1) Les Nouv. rem., 1892, p. 8.

(2) Les Nouv. rem., 1892, p. 10.

deberg et Flückiger (1), la digitaléine représente la majeure partie des principes actifs de la digitaline allemande, qui est en grande partie soluble dans l'eau, et pourrait être employée, à l'occasion, en injections sous-cutanées, dissoute dans parties égales d'eau et de glycérine à 1 p. 0/0. D'après les mêmes savants, elle n'aurait pas d'action irritante locale.

Pour M. Bardet et M. Houdas, c'est un corps déterminé, mais dont l'action physiologique n'a pas encore été étudiée (2), dont l'activité est incomparablement plus faible que celle de la digitaline.

PRODUITS ALLEMANDS

Tandis qu'en France on obtenait des produits parfaitement cristallisés, à l'exception de la digitaline amorphe, et solubles dans le chloroforme, en Allemagne, Walz, Schmiedeberg, Merck, obtenaient des produits différents, les procédés d'extraction n'étant pas les mêmes. Ainsi, les chimistes français purifiaient la digitaline d'Homolle et Quevenne, la digitaline cristallisée de Nativelle, par le chloroforme, et obtenaient les digitalines chloroformiques. En Allemagne, à la place de chloroforme, les chimistes employaient de l'alcool faible. Or, comme la digitaline cristallisée ne se dissout presque pas dans l'alcool faible, ils ne pouvaient obtenir ce corps (3).

A la place de digitaline cristallisée, ils avaient un corps

(1) Journ. de pharm. et de chim., 1894. Extrait d'une discussion sur la digitaline à l'Académie de Belgique, par le professeur Van Aubel.

(2) Les Nouv. rem. (1895), p. 31.

(3) *Idem*, page 310, 1890.

qu'ils ont appelé digitaline, mais qui n'est, en réalité, que de la digitaléine impure.

I. DIGITALINE ALLEMANDE

1° *Mode d'extraction* (1). — Le procédé allemand consiste à traiter les feuilles de digitale pourprée, séchées et pulvérisées par huit fois leur poids d'alcool à 80 degrés centésimaux, et cela deux fois de suite. L'alcoolé, très amer, est distillé pour en retirer une grande partie de l'alcool ; le résidu de la distillation est filtré, puis traité par l'acétate triplombique. La liqueur est filtrée et soumise à l'action de l'hydrogène sulfuré, pour séparer l'excès de plomb, filtrée de nouveau et traitée par une solution de tannin. Le précipité abondant est recueilli sur un filtre et lavé à l'eau, puis il est dissous dans l'alcool. Le soluté alcoolique est traité par l'acétate triplombique qui précipite le tannin à l'état de tannate plombique. Le soluté filtré est traité par l'hydrogène sulfuré, pour le débarrasser de l'excès de plomb ; la liqueur filtrée est évaporée lentement.

Le résidu est traité d'abord par l'éther, qui dissout les matières grasses et âcres, puis par de l'alcool, qui dissout la digitaline. On obtient celle-ci par une évaporation lente du soluté. On la sépare au moyen de l'eau froide, qui dissout la première et laisse la seconde.

Le soluté aqueux de digitaline soluble est traité par le charbon animal, ou mieux, de nouveau par un soluté de tannin ; le tannate de digitaline est redissous dans l'alcool, le soluté est traité par l'acétate triplombique, et la liqueur filtrée par

(1) Sur la nature chimique de la digitaline (1874), par Kosmann, pharmacien à Nancy, page 428.

l'hydrogène sulfuré. Filtrée de nouveau, elle fournit par l'évaporation lente, la digitaline soluble à un haut degré de pureté, et d'une énergie extrême sur l'économie animale (Kosmann. Digitalines allemandes).

2° *Propriétés physiques et chimiques.* — La digitaline soluble des Allemands correspond à notre digitaléine. Suivant son plus ou moins grand degré de pureté, elle donne les réactions de la digitaléine française. (Voir digitaléine de M. Houdas.)

3° *Que faut-il penser de la digitaline allemande ?* — M. Bardet estime : 1° que l'on doit se défier du produit allemand vendu sous le nom de digitaline, et qu'il ne doit pas être confondu avec les corps appelés en France digitalines (1) ; 2° que la digitaline des Allemands est absolument identique à la digitaléine française et que ces deux corps, qui sont vingt fois moins actifs que la digitaline, ne doivent, sous aucun prétexte, être confondus avec celle-ci, comme il arrive souvent. Aussi propose-t-il aux praticiens d'ordonner : digitaline chloroformique ; le pharmacien, dans ce cas, ne pourra exécuter l'ordonnance qu'avec la digitaline française (2).

D'après Schmiedeberg et Flückiger (3) la digitaline allemande ne présente pas d'action irritante. Mais la difficulté de l'obtenir à l'état de pureté l'a fait écarter de la thérapeutique.

En résumé, digitaline allemande correspond à digitaléine française. Mais son étude physiologique n'est pas encore faite.

(1) Les Nouv. rem., 1890, pages 110-111.

(2) *Idem.* 1890, page 114.

(3) Journ. de pharm. et de chim., 1894.

II. — DIGITALINE CRISTALLISÉE ALLEMANDE

Que faut-il penser de ce produit ? — A côté de la digitaline allemande proprement dite, que nous venons d'étudier, il existe un autre produit, la digitaline cristallisée de Merck (de Darmstadt). Ce corps, d'après Kiliani (1), est constitué presque entièrement par de la digitonine. La digitonine serait un glucoside, qui, sous l'influence des acides dilués, se dédoublerait en glucose et galactose, suivant l'équation :



Cette digitaline cristallisée, aussi bien que la digitaline précédente, correspond à notre digitaléine.

M. Lafon (2) croit que la digitaline de Merck et la digitaline amorphe des Allemands sont des produits inconstants, insolubles dans le chloroforme, et ne donnant aucune réaction, en présence de l'acide chlorhydrique concentré. Il dit aussi que les produits vendus sous le nom de digitaline amorphe, digitaline cristallisée, ne contiennent souvent aucune trace de digitaline (3).

Il nous semble que, dans la pratique, on doit s'abstenir d'employer des produits aussi mal définis.

(1) Kiliani. D. ch. G. t. xxiii, p. 1555 à 1561, et t. xxiv, p. 339.

(2) Caractères chimiques des diverses espèces de digitaline, par M. Lafon.

(3) Journ. de pharm. et de chim., t. xii, p. 127, 1885.

III. DIGITOXINE DE MERCK

La digitoxine actuelle des Allemands est le produit insoluble qu'ils obtiennent lorsqu'ils ont traité par l'alcool *faible* leur digitaline soluble (1).

Propriétés physiques et chimiques. — La digitoxine est insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool froid ou chaud, peu soluble dans l'éther, lentement soluble dans le chloroforme.

Que faut-il penser de la digitoxine ? — Jusqu'à aujourd'hui on avait regardé la digitoxine comme un produit identique à la digitaline française (2). M. Bardet, dans une leçon faite à l'hôpital Cochin, estime que la digitaline française correspond à la digitoxine allemande. M. Adrian est du même avis. M. Arnaud nous dit qu'il est inutile de créer des mots nouveaux pour nommer des produits semblables (3).

Mais, en 1894, M. Masius, dans un rapport présenté à la Société royale de Belgique, prétend que la digitoxine avait une activité triple de la digitaline française (4). M. Bardet reprend aussitôt les travaux qu'il avait faits en 1888 avec la digitoxine de Merck, et il trouve, en effet, que le produit n'est plus le même ; que le degré de toxicité de la digitoxine est tombé de 2 milligr. et 3 milligr. 5 par kilogramme de mammifères à 1 milligr. et 1 milligr. 2.

(1) Les Nouv. rem., 1890, p. 310.

(2) *Idem*, p. 312.

(3) Recherches sur la tanhinine, par M. Arnaud, p. 486,

(4) Les Nouv. rem., 1895, p. 28, 29.

D'un autre côté, les travaux de MM. Houdas et Franck corroborent ceux de M. Bardet. Ils établissent que la digitoxine est un mélange de plusieurs produits, parmi lesquels on trouve de la digitaline cristallisable, et une quantité très variable du glucoside inconnu auquel nous avons fait allusion. Ce serait à ce glucoside très actif que la digitoxine devrait sa grande toxicité.

IV. — DIGITALINES DE SCHMIEDEBERG

Schmiedeberg en 1874 (1), prétend avoir isolé non plus des feuilles de digitale pourprée, mais de la digitaline de Nativelle, les principes suivants qu'il dit avoir obtenus chimiquement purs.

1° La *digitonine*, à laquelle il assigne la formule suivante : $C^{31}H^{52}O^{17}$, glucoside cristallisable, voisin de la saponine. C'est un produit amorphe, soluble dans l'eau ; sous l'action des acides dilués, elle se dédoublerait en dérivés suivants : *digitorésine*, *digitonéine*, *digitogénine*, *paradigitogénine* ;

2° La *digitaline* $C^5H^8O^2$, glucoside amorphe, insoluble dans l'eau, qui se dédoublerait en glucose et en digitalirésine. Elle se dissout à froid dans l'acide sulfurique concentré, sans aucune coloration (2). Quant à la digitalirésine, elle pourrait se dédoubler en sucre et en un autre dérivé, ne possédant aucune propriété active ;

3° La *digitaléine*, glucoside voisin de la digitaline, mais qui s'en distingue par sa solubilité dans l'eau. Le chloroforme la dissout, caractère différentiel avec la digitonine ;

(1) The pharmaceutical journ., march 20, 1875, p. 741.

(2) *Idem*, p. 743.

4° *Digitoxine* $C^{31}H^{33}O^7$. — La digitoxine de Schmiedeberg est une substance cristalline, que les acides transforment en toxirésine, sans production de glucose. Elle est insoluble dans l'eau, sensiblement insoluble dans la benzine, le sulfure de carbone, très peu soluble dans l'éther, davantage dans le chloroforme.

Que faut-il penser des digitalines de Schmiedeberg ? — Pour Schmiedeberg et Flückiger (1), la digitaline, la digitaléine et la digitonine, seraient des produits définis. La digitaline constituerait la majeure partie de la digitaline d'Homolle et Quevenne, adoptée par le *Codex* français et la pharmacopée belge.

La digitoxine serait le plus actif des trois principes. Son insolubilité dans l'eau, jointe à sa grande activité, rendrait son absorption et ses effets très aléatoires.

Les produits de Schmiedeberg ayant été retirés par lui (à l'aide de réactions altérantes), de la digitaline de Nativelle, n'ont pas été introduits dans le commerce français. Aussi ne saurions-nous donner une appréciation exacte sur leur valeur.

D'après M. Houdas, les digitalines de Schmiedeberg, solubles dans l'eau, sont constituées par de la digitaléine et de la digitonine. La première est un principe défini, l'autre n'est rien moins qu'établi.

EN RÉSUMÉ :

1° Digitaline amorphe chloroformique, corps indéterminé, n'est pas l'équivalent de la digitaline cristallisée. Action due à un glucoside non isolé. Digitaline amorphe chloroformique, plus active que la digitaline amorphe non chloroformique;

(1) Pharmacologie de la digitale, par Van Aubel, Journ. de pharm. et de chim., 1894.

2° Digitaline cristallisée, corps déterminé, ne correspond pas à la digitoxine des Allemands ;

3° Digitaléine française, corps déterminé, correspond à la digitaline allemande impure ;

4° Digitoxine allemande (Merck), corps indéterminé, que l'on avait cru pouvoir assimiler à la digitaline cristallisée de Nativelle ; mais la digitoxine a été reconnue beaucoup plus active que la digitaline cristallisée, activité due à un glucoside non isolé.

5° Digitaline allemande (Merck), correspond à la digitaléine française ;

6° Digitaline cristallisée allemande, correspondrait également à la digitaléine française.

RÉACTIONS GÉNÉRALES

Il nous a paru bon, en présence de corps si nombreux, de produits commerciaux qui ne sont pas encore complètement définis, de donner leurs principales réactions, leurs principaux caractères, dans un tableau synoptique.

Tableau

CARACTÈRES	DIGITALINES (en Allemagne, Digitoxine) CHLOROFORMIQUES			DIGITALEÏNE En Allemagne DIGITALINE	DIGITINE
	PURE CRISTALLISÉE	AMORPHES			
Dissolvants Eau. Alcool f° bouillant Alcool fort froid Alcool faible Ether pur Benzine à froid Benzine bouillante Chloroforme	Traces très faibles Très soluble Soluble Très peu soluble Insoluble — Soluble Très soluble	Mélange de cristallisable et incristallisable (Codex)	INCRISTALLISABLE	Soluble Très soluble — — Insoluble — — —	Insoluble Soluble Insoluble — — — —
	Vert émeraude Brun noir — Rien Vert bleu Rien	Vert pâle Brun noir — Rien Vert bleu Rien	Traces faibles Très soluble Soluble Peu soluble Insoluble — Soluble Très soluble	Traces Très soluble Assez soluble Peu soluble Insoluble — Soluble Très soluble	Rien Rouge grenat Passe au violet Donne du glucose Rien Dévie à droite
Reactions chimiq.	HCl concentré SO ² H ² concentré SO ² H ² + HOH conc. Acides étendus Réaction Lafont Lumière polarisée	4,5 à 2,5 milligr. 2 à 3 milligr. 2,5 à 3,5 milligr.	1,5 à 2,5 milligr. 2 à 3 milligr. 2,5 à 3 milligr.	3 à 5 centigr. 4 à 6 5 à 7	Inerte — —
Reactions	Toxicité parkil. { Grenouille du poids { Chien de l'animal { Lapin	243° C Arnaud		230 à 240° C Lafont	
Point de fusion.					

NOTA. — On entend par digitalines chloroformiques, la digitale amorphe ou cristallisée, soluble dans le chloroforme (Adrian).
Journal des nouveaux remèdes (sixième année, page 310)

EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET TOXIQUES DE LA DIGITALE
ET DE LA DIGITALINE.

Ce n'est que vers la fin du dix-huitième siècle que les propriétés thérapeutiques de la digitale furent sérieusement étudiées.

1° *Sur l'appareil circulatoire.*—Withering, en 1785, déclare qu'il a vu le pouls descendre à 30 pulsations par minute.

Schiemann (1786), en opérant sur des chiens, constate le ralentissement du cœur et la petitesse du pouls.

Sanders (1808) remarque que les premiers effets de la digitale sont d'augmenter la force et la fréquence du pouls, que cette accélération peut aller jusqu'à 150 pulsations par minute. Dans le cas où l'on suspend l'emploi du médicament, la fréquence du pouls, surtout chez les sujets nerveux et faibles, diminue progressivement et descend à 50, 40, 30 et même plus bas.

M. Joret en 1834 (*Archives générales de médecine*) a publié un mémoire relatif à des expériences cliniques dirigées par M. Andral. Il conclut au ralentissement du pouls par la digitale.

D'après Onimus, la digitale agit directement sur le cœur en le paralysant.

Gubler dit que la digitale ralentit le pouls d'une manière remarquable, et le fait tomber à 60, 50, 40 et 30 pulsations par minute, de 100, 120 ou 130 qu'il atteignait auparavant. Il ajoute que le pouls devient plus plein, plus fort et plus résistant à mesure que la fréquence diminue.

D'après Hirtz, la digitale diminue le nombre des pulsations du cœur.

Dujardin-Beaumetz, dans son Dictionnaire de thérapeutique, cite à l'article digitale l'observation suivante due à Lorrain : « La diminution des battements du cœur, sous l'influence de la digitale, ne serait qu'apparente. Sur deux systoles, il y en aurait une très forte qui produit des effets toniques, et une si faible qu'elle ne serait perceptible que par les appareils enregistreurs. »

D'après Talma et Van der Wende (*New-York Med. Journ.*) la digitale administrée en même temps que la quinine modère la systole ventriculaire.

D'après Claude Bernard, la digitaline ne doit être administrée qu'à très petites doses dans les maladies du cœur. Les globules contenant 1 milligr. de digitaline sont prescrits au nombre de 4 à 5. A la dose de 6 milligr., elle peut occasionner des accidents redoutables. Sur le derme dénudé, elle produit une irritation douloureuse, qui peut aller jusqu'à l'ulcération. A l'intérieur, son usage continu irrite l'estomac. Son caractère dominant est l'action spéciale et puissante qu'elle exerce sur le cœur, dont elle ralentit les mouvements. La digitaline est un poison musculaire. Il est à remarquer que les animaux supérieurs sont tués par le ralentissement et l'arrêt des mouvements du cœur, avant que le poison ait pu paralyser les autres muscles de l'économie ; mais chez les grenouilles, on voit cette paralysie se déclarer, après que le cœur a cessé de battre. (Cl. Bernard).

Action sur la température. — La digitale ou la digitaline à faible dose abaisse la température ; cet effet se produit de 24 à 48 heures après l'ingestion et précède parfois l'abaissement des pulsations. (Trousseau). Une dose toxique produit d'abord une élévation que ne tardera pas à suivre l'abaissement progressif. Hirtz est du même avis ; il dit que la digitale déprime la température, en s'attaquant à l'élément fièvre.

Action sur la respiration. — La respiration est ralentie par de petites doses ; accélérée, puis ralentie par des doses toxiques. Le ralentissement des mouvements du cœur et de la respiration implique une diminution dans les échanges organiques. L'urée diminue parfois de 21 à 15 gr.

Action sur les voies digestives. — De faibles doses répétées peuvent donner lieu à de la sécheresse dans l'arrière-bouche, des démangeaisons au cou, des nausées, des vomissements, de la diarrhée.

Action sur le système nerveux. — Le système nerveux n'est impressionné que par de fortes doses ou des doses moyennes longtemps continuées. Il se produit d'abord de l'excitation et un délire qui a une grande ressemblance avec le délire alcoolique. (Cloetta.) Puis, il se manifeste de la dépression et du coma. (D'après Bouchardat).

Absorption et élimination (d'après M. Lafon) — 1° La digitaline est une substance qui s'absorbe lentement. Ce fait mis en évidence par le professeur Vulpian, est d'accord avec les essais chimiques.

2° La digitaline n'est pas éliminée par les reins ; on ne constate jamais la présence de cette substance en nature dans les urines.

3° La digitaline ne semble pas se localiser dans les organes.

4° Le tube digestif ne semble pas la modifier ; ce serait plutôt le courant circulatoire, par oxydation.

MM. Homolle et Quevenne estiment que 1 milligr. de digitaline correspond à 10 centigr. de poudre de digitale, ou 53 centigr. de teinture alcoolique. M. Homolle a constaté sur lui-même que la moyenne du ralentissement du pouls était de

4 pulsations pendant l'administration du médicament, et de 5 après cessation.

M. Delpech prétend que la digitale a une identité d'action remarquable avec le seigle ergoté. Elle n'est pas, comme on l'avait cru, un médicament diurétique ; elle ne l'est que lorsque l'hydropisie est liée à une maladie de cœur. Dans les maladies de cœur, la gêne de la circulation, ayant pour effet la pression exosmotique, il y a tendance à l'exsudation séreuse, et non à l'absorption ; mais que l'obstacle central de la circulation soit enlevé, celle-ci régularisée, le cœur dégagé, les conditions deviennent inverses, l'absorption suit la circulation dans le torrent général, et le sang saturé d'eau présente à la filtration rénale les conditions d'une abondante diurèse. Voilà comment la digitale devient diurétique en agissant sur le cœur et guérit l'hydropisie.

D'après Virchow, l'économie s'accoutume peu à peu à la digitaline, comme à d'autres remèdes. On a pu aller sans inconvénient jusqu'à 3/10 et 2/7 de grain. La digitaline n'est pas un diurétique dans l'acception propre du mot. Quand il n'y a pas de fièvre, la digitaline ralentit le pouls et abaisse la température, mais à un degré moindre quand la fièvre existe.

Dans une lettre du D^r Arthur Leard (*The action of digitalis in cardiac affection*), il est dit, de la part du D^r Haudfield, que la digitale peut être donnée avec avantage dans la plupart des cas de débilité cardiaque.

Dans le *London Medical*, on lit que de très petites doses de digitaline produisent un abaissement du pouls, alors que des doses élevées augmentent l'accélération.

Le D^r Petrescu (Hôpital militaire de Bucharest) nous dit qu'un certain nombre de pneumonies aiguës ont été guéries par doses massives d'infusion de digitale.

On a recommandé l'association de la digitale au calomel dans l'ascite, et sur dix cas, cinq ont réussi.

EMPOISONNEMENT PAR LA DIGITALE

Nous avons vu précédemment l'action exercée par la digitale et la digitaline sur la circulation et sur la température. On peut diviser cette action en trois périodes. A dose médicinale, on n'observe que la première.

Première période. — Ralentissement très marqué du pouls, élévation considérable de la pression artérielle.

Deuxième période. — Accélération subite et considérable du pouls ; la pression sanguine, après de fréquentes oscillations, baisse peu à peu.

Troisième période. — Irrégularité très marquée et ralentissement progressif des contractions cardiaques. La pression sanguine baisse de plus en plus. Le cœur paralysé s'arrête à l'état de diastole.

Un des premiers symptômes d'empoisonnement par la digitale, symptôme toujours constant, consiste dans les nausées et les vomissements. Les matières rendues sont bilieuses, verdâtres, brunâtres ; la diarrhée se montre presque toujours en même temps que les nausées et les vomissements. La langue est contractée, sèche, recouverte d'un enduit blanchâtre, rouge sur les bords et à la pointe.

La soif est vive, les urines sont rouges, diminuées ou supprimées. Les forces musculaires sont affaiblies. Le cœur et la circulation sont dans un état de dépression marquée. On observe souvent une dilatation de la pupille, de la céphalalgie. La mort arrive par syncope.

Autopsie. — A l'autopsie, on trouve la muqueuse gastro-

intestinale rouge. Le sang est noir, en partie coagulé dans les cavités du cœur, qui sont molles et relâchées.

Antidotes. — Les antidotes sont le tannin et le café. Il arrive parfois que l'excès du médicament provoque les vomissements. En tous cas, il est bon d'administrer un vomitif. Si l'absorption a eu lieu, on combat les effets de la digitaline sur le cœur par les stimulants, les aromatiques, l'alcool. Contre les coliques on emploie des lavements émollients, des cataplasmes. Contre les accidents cérébraux, sinapismes, lavements d'eau salée, émissions sanguines.

RECHERCHE DE LA DIGITALE ET DE LA DIGITALINE DANS L'EMPOISONNEMENT.

Il est important de procéder, sans retard, à l'isolement de la digitaline. Car elle ne tarde pas à se décomposer au contact des matières organiques.

D'après Roussin, la dialyse ne donne aucun résultat appréciable. Lorsqu'on est certain que l'empoisonnement a eu lieu par la digitale, on l'isole par le procédé de Stass. Si on ignore le toxique employé, on est obligé d'avoir recours au procédé suivant :

On prend une partie des différents produits soumis à l'analyse. Après les avoir coupés et réduits à l'état de bouillie, on les introduit dans une cornue tubulée communiquant par le col avec un tube de porcelaine muni, à son extrémité, d'un tube de Liebig, dans lequel on a introduit, préalablement, une solution de nitrate d'argent. A la tubulure de la cornue, on adapte une soufflerie qui envoie l'air dans la cornue portée à une température variant entre 35 et 48 degrés. Le tube de porcelaine est chauffé au rouge ; dans le cas du chloroforme, la

solution se trouble ; dans le cas contraire, on traite la bouillie par le procédé de Stass.

L'autre partie des produits est soumise à différentes expériences pour s'assurer que l'on n'a pas affaire à un métal.

Nous ne ferons qu'indiquer le procédé de Stass, qui repose :

1° Sur la solubilité dans l'eau et l'alcool des sels que forme avec les alcaloïdes un excès d'acide tartrique ; 2° sur la décomposition de ces sels acides en solution par le bi-carbonate de potasse ou de soude et la mise en liberté des alcaloïdes ; 3° sur la propriété que possède l'éther employé en quantité suffisante d'enlever à la liqueur aqueuse les alcaloïdes mis en liberté.

La digitaline étant isolée, on essaie les réactions chimiques suivantes :

Une trace de digitaline, additionnée d'un mélange à parties égales d'alcool et d'acide sulfurique, puis d'une goutte de perchlorure de fer, donne une coloration d'un bleu verdâtre, persistant pendant plusieurs heures. (Lafon.)

Cette réaction, d'après M. Lafon, est très sensible et permet de différencier plus nettement qu'on a pu le faire jusqu'ici, des traces de digitaline.

Les moindres traces de ce principe, dissoutes dans l'eau, donnent une belle coloration rouge par l'addition d'un peu de bile desséchée et d'acide sulfurique concentré. (Brunner.)

Le chloral anhydre la dissout rapidement, en prenant une teinte rosée, qui devient rouge, puis d'un vert bleu foncé. Touchée par l'eau régale, la digitaline offre une coloration jaune, qui passe peu à peu au vert obscur (1).

L'acide sulfurique lui communique une teinte verte, que la vapeur de brome fait passer au rouge groseille et que l'eau ra-

(1) Andouard, Nouveaux éléments de pharmacie (1892), page 488.

mène au vert foncé. Une parcelle de bichromate de potassium ou de bioxyde de manganèse, ajoutée à la solution sulfurique, y détermine une série de nuances qui varient du vert intense au bleu ardoise et au brun.

EXPÉRIMENTATION PHYSIOLOGIQUE.

La recherche du poison par les moyens chimiques ne donnant souvent qu'un résultat médiocre, il convient d'avoir recours à l'expérimentation physiologique. Voici, d'après Tardieu, comment l'opération doit être conduite :

Les organes et matières suspectes, convenablement divisés, sont chauffés pendant vingt-quatre heures à une température de 30°, avec une quantité convenable d'alcool pur à 95°. On filtre, on lave avec l'alcool pur et on réunit les liqueurs alcooliques, qui sont évaporées doucement jusqu'à consistance d'extrait.

Une petite quantité de cet extrait injectée dans le tissu cellulaire d'une grenouille, le cœur étant mis à nu, on observe :

1° Le ventricule se resserre d'une façon considérable ; les contractions deviennent très précipitées ; bientôt le ventricule s'arrête en systole énergique. Les oreillettes continuent à se contracter régulièrement.

2° Les contractions ventriculaires présentent les caractères suivants : à une contraction forte, ample, succède une contraction faible, et comme avortée, et ainsi de suite.

3° La paralysie des muscles se déclare après que le cœur a cessé de battre.

Remarque.— On a soin d'opérer sur deux grenouilles d'égale grosseur. L'une est injectée avec l'extrait obtenu, l'autre avec une solution faible de digitaline pure ; on constate si l'action physiologique est la même.

Etude pharmaceutique

Dans cette troisième partie, nous allons passer rapidement en revue les diverses préparations données par la digitale. Comme toutes, au moins celles inscrites au Codex, sont préparées au moyen des feuilles, nous avons dit, à l'étude botanique de la digitale, un mot de la récolte de ces feuilles.

POUDRE DE DIGITALE

Préparation.— On contuse dans un mortier de marbre, avec un pilon de bois, les feuilles de digitale, puis on les secoue sur un tamis de crin, pour en séparer les poils argentés, qui couvrent leur face inférieure. On fait sécher à l'étuve à 40 degrés les feuilles contusées, on les pile dans un mortier de fer, et on passe au tamis de soie n° 120 (*Codex*).

Caractères.— Cette poudre bien préparée doit être verte, offrant une saveur amère et une odeur particulière très prononcée. Ces caractères seraient suffisants pour la différencier des autres poudres avec lesquelles on pourrait la confondre. On peut ajouter la structure particulière des poils examinés au microscope. Ces poils sont, nous l'avons déjà dit, composés de cellules ajoutées bout à bout. Elle doit être conservée dans des flacons bien bouchés, et à l'abri de la lumière. L'approvision-

nement, d'après Bouchardat, ne doit jamais dépasser la consommation d'une année.

Soubeiran impose au pharmacien l'obligation de préparer lui-même cette poudre.

D'après M. Perron, pharmacien militaire, la croyance à l'altération de la poudre de digitale au bout d'un an et demi, deux ans, est absolument dénuée de fondement. Nous pouvons affirmer, dit-il, avoir obtenu avec une poudre de digitale vieille de plus de seize ans, des infusions qui ont fourni au médecin des effets que lui-même a déclarés incomparables d'activité et de netteté. L'activité de la feuille de digitale est indépendante de l'ancienneté du produit ; la préparation consciencieuse des infusions est la seule chose nécessaire (1).

POUDRE DE DIGITALINE CRISTALLISÉE

Digitaline cristallisée.	1 gr.	
Sucre de lait pulvérisé.	96	50
Carmin n° 40.	2	50

On triture longtemps et soigneusement, dans un mortier en verre, la digitaline avec une petite quantité de sucre de lait ; on ajoute ensuite le carmin, puis peu à peu le reste du sucre. On continue la trituration jusqu'à ce que l'on ait obtenu une poudre présentant une couleur absolument uniforme. On tamise plusieurs fois pour assurer l'homogénéité du mélange.

Un gramme de cette poudre renferme un centigramme de digitaline cristallisée (*Codex*, 1895).

(1) Journ. de pharm. et de chim., 5^e série, t. xxv (15 avril 1892).

INFUSION DE DIGITALE

Préparation : Dose 50 centigrammes à 1 gramme pour 500 grammes d'eau.

On fait infuser pendant une demi-heure et on filtre.

Sur les causes de la gélatinisation de l'infusion de digitale (1).

— Il arrive fréquemment que l'infusé de digitale devient visqueux, gélatineux.

Bernebeck attribue ce fait à la pectine existant dans les feuilles de première année et de leur pétiole. Aussi croit-il que la gélatinisation ne se produit pas lorsqu'on se sert de feuilles récoltées pendant la deuxième année.

Peltz est d'un avis différent. Le phénomène aurait pour cause une fermentation bactérienne du sucre ajouté à l'infusion donnant naissance à une matière gomme-mucilagineuse.

D'après M. Forcke, l'époque de la récolte des feuilles n'a rien à voir dans la production du phénomène. Par contre, l'action prolongée de la chaleur transformerait la pectine en une modification qui, sous l'influence de micro-organismes, passe à l'état gélatineux en présence du sucre.

La présence du sucre serait absolument nécessaire.

Le D^r W. Brantigam croit que c'est un micro-organisme, le *bacillus gelatinogenus*, la cause de cette altération (2).

Pour remédier à cette altération, M. F. Lascar (3) a proposé de n'employer que des feuilles privées de nervure médiane.

(1) Untersuchungen über die Ursachen des Gelatiniren des Digitalis aufgüsse. — Pharm.-Zeitung, XXXV, p. 628, 1890.

(2) Pharm. Zeitung, and Amer. J. Pharm. 1891.

(3) F. Lascar, Chem. and Drugg. 1891.

Mais l'infusion est alors beaucoup plus active (Brocker). Son action serait due à la digitaléine (Gorz, 1873). On a proposé aussi de prévenir la précipitation par l'addition de glycérine, 15/1000° (1).

Toxicité. — D'après M. Roger, la toxicité de l'infusion de digitale ne dépend pas de la concentration du liquide. Plus le liquide est concentré, moins il est toxique (2).

TEINTURE DE DIGITALE ALCOOLIQUE

Feuilles de digitale.	100 gr.
Alcool à 60°	500 gr.

On fait macérer pendant 10 jours, on passe avec expression et on filtre. (*Codex*).

Caractères. — La teinture de digitale montre des cristaux aiguillés de digitaline. Quelques cristaux assez gros de sulfate de chaux ; une matière extractive granuleuse ; des poils provenant des feuilles. Ces poils, très abondants dans la poudre de digitale, peuvent aussi servir à distinguer la teinture (Fr. Gay). Au spectroscope (3), elle donne les plus beaux spectres de chlorophylle.

(1) Amer. J. Pharm., 1884, p. 504.

(2) Nouv. rem., 1889, p. 89.

(3) J. Pharm. 1877, 391.

- Bande I très foncée et large
— II étroite, mais nette
— III très nette,
— IV large et foncée
— V plus large et plus foncée avec petite
ombre avant complète absorption
du spectre.

D'après l'*Amer. J. Pharm.* 1885, la teinture de digitale ne renfermerait que des traces de digitaline. En vieillissant (1), d'après Steven, elle renferme de la chlorophylle, une matière cireuse, brun rougeâtre, une matière jaunâtre plus ou moins cristalline (*Digitaline*) (?)

Personne a démontré que la teinture préparée avec l'alcool

à 80° à 1/4	donne	24,3 %	d'extrait
— à 1/5	—	27,4	—
à 56° à 1/4	—	36,4	—
— à 1/5	—	37,7	—
— à 1/6	—	38,6	—
à 45° à 1/5	—	33,5	—

A la suite de ces expériences, il proposa l'emploi de l'alcool à 56° et la proportion de 1 pour 5.

Caractères (2). — La densité de la teinture est 0,940 à + 15. Evaporée dans le vide, elle laisse 5,30 % d'un extrait vert représentant des points noirs verdâtres : à 100° l'extrait est de 5,056 % ; il est brun noir brillant. L'acide sulfurique le colore en vert émeraude passant au vert brunâtre à la longue : l'acide

(1) H. Steven. *Apoth.* 1883, 122.

(2) Thèse pour l'obtention du diplôme supérieur de pharmacien de 1^{re} classe, par Albert Domergue.

azotique en brun acajou, l'acide chlorhydrique en vert jaunâtre. L'extrait et la teinture sont colorés en vert foncé par le chlorure ferrique.

La potasse donne dans la teinture un précipité jaune rougeâtre, le liquide devenant jaune verdâtre. L'ammoniaque produit la coloration jaune verdâtre, sans précipité.

L'eau produit un trouble à partir de 2^{cc}8 pour 10^{cc} de teinture.

À l'incinération, on obtient 0,522 0/0 de cendres grises.

Pharmacopées étrangères. — La Belgique et l'Espagne sont les seules nations ayant adopté la formule française.

En Suisse, on emploie la proportion 1 pour 5, mais avec l'alcool à 70°.

En Angleterre, le rapport est de 1 à 7,3 avec l'alcool à 57°, et aux Etats-Unis le rapport est de 1 à 6,7 avec l'alcool à 53°.

En Autriche, en Allemagne, au Chili, la proportion est de 1 pour 10 avec différents degrés d'alcool : à 60° (Chili) ; à 68° (Autriche) ; à 70° (Hollande).

Considération. — L'alcool à 60° présente bien le degré voulu pour la préparation de cette teinture ; mais, étant donné l'énergie considérable des préparations de digitale, le *Codex* devrait adopter le rapport de 1 à 10 (1).

ALCOOLATURE DE DIGITALE

Feuilles fraîches de digitale pourprée, cueillies au moment de la floraison	1.000 gr.
Alcool à 90°	1.000 gr.

(1) Thèse de M. Domergue, 1886-87.

Les feuilles de digitale sont contusées et mises à macérer, en vases clos, dans l'alcool. On agite de temps en temps. Après 10 jours de contact, on passe avec expression et on filtre (*Codex*).

La supériorité de l'alcoolature sur la teinture est douteuse.

TEINTURE ÉTHÉRÉE (éthérolé de digitale)

Feuilles de digitale en poudre demi-fine . . .	100 gr.
Éther à 0,758	500 gr.

Traiter par lixiviation, dans un appareil à déplacement ; on renferme ensuite le produit dans un flacon bien bouché (*Codex*).

10 grammes de teinture éthérée de digitale traités par 2 litres d'eau, perdent complètement leur saveur. On sait, d'un autre côté, que la digitaline est insoluble dans l'éther. On a remarqué aussi que le meilleur éther produisait la plus mauvaise teinture.

SOLUTÉ OFFICINAL DE DIGITALINE CRISTALLISÉE

Au millième (*Codex*, 1895)

Digitaline cristallisée.	1 gr.
Glycérine D = 1,250.	333 centim. cub.
Eau	146 centim. cub.
Alcool à 95 centièmes	Q. S.

Pour faire 1000 centim. cub. de soluté, on fait dissoudre la digitaline dans une quantité suffisante (environ 500 centim.

cub. d'alcool), on ajoute la glycérine et l'eau, puis assez d'alcool pour obtenir un volume de 1000 centim. cub.— On filtre.

Cinquante gouttes, comptées au compte-gouttes normal, ou un gramme de ce soluté, renferment un milligramme de digitaline cristallisée, très toxique.

M. Adrian (1) propose avec la Société de Thérapeutique une solution normale et un saccharolé de digitaline, ainsi formulés :

1° Solution normale de digitaline

Alcool à 20°	945 gr.
Sucre candi.	55 gr.
Digitaline cristallisée.	10 centigr.

Ce liquide a une densité égale à 1, et donne au compte-gouttes calibré, 40 gouttes par gramme, par conséquent 1 gramme, 1 centimètre cube, ou 40 gouttes, correspondent à 1 dixième de milligramme de digitaline cristallisée.

2° Saccharolé de digitaline

Sucre candi pulvérisé	4000 gr.
Digitaline cristallisée	1 gr.

Un gramme de cette poudre correspond à 1 quart de milligramme de principe actif.

(1) Les Nouv. rem., 1890, p. 440.

EXTRAIT ALCOOLIQUE DE DIGITALE

Feuilles sèches de digitale. . .	1000 grammes
Alcool à 60°	6000 —

Les feuilles de digitale sont pulvérisées, et la poudre est introduite dans un appareil à déplacement. On verse sur cette poudre, modérément tassée, la quantité d'alcool nécessaire pour qu'elle en soit pénétrée dans toutes ses parties ; on ferme alors l'appareil et on laisse les deux substances en contact pendant 12 heures. Au bout de ce temps, on rend l'écoulement libre et on fait passer successivement sur la digitale la totalité de l'alcool prescrit.

On distille la liqueur alcoolique, pour en retirer la partie spiritueuse, et on concentre au bain-marie, en consistance d'extrait mou (*Codex*).

EXTRAIT AQUEUX DE DIGITALE

Feuilles sèches de digitale. . .	1000 grammes
Eau distillée bouillante	8000 —

Les feuilles de digitale sont réduites en poudre grossière. On les fait infuser pendant 12 heures dans 6 fois leur poids d'eau, on passe avec expression à travers une toile et on laisse déposer. On traite le marc de la même manière, avec le reste de l'eau. On concentre au bain-marie la première infusion, on ajoute la seconde, après l'avoir amenée à l'état sirupeux, et on évapore en consistance d'extrait mou (*Codex*).

Caractères. — L'extrait de digitale est de coloration verdâtre, sa saveur est amère. Soluble dans l'eau, il lui communique cette amertume, qui est sensible encore dans les solutions au millième. Soubeiran le regarde comme un médicament infidèle, à cause des altérations que lui fait subir la chaleur. Il renferme les principes actifs de la plante.

SIROP DE DIGITALE

Le Codex a adopté, pour préparer les sirops des plantes vireuses, le procédé de Guilliermond et Martin-Barbet. Les teintures alcooliques de ces plantes sont dissoutes dans du sirop de sucre. Ces sirops ont l'avantage de ne pas fermenter ; mais on y découvre, au bout de peu de temps, une substance d'aspect résineux qui renferme peut-être les éléments actifs des végétaux.

Teinture de digitale.	25 gr.
Sirop de sucre.	975 gr.

20 grammes de ce sirop correspondent à 50 centigr. de teinture et à 33 milligr. d'extrait alcoolique de digitale.

Soubeiran préparait ce sirop avec une infusion aqueuse de digitale. M. J. Regnaud croit ce procédé bien supérieur à celui du Codex, au point de vue de l'activité du produit. Le sirop fait par infusion est plus amer et plus odorant que le premier.

Préparé par l'infusion aqueuse, ce sirop est verdâtre ou jaune un peu foncé, saveur caractéristique, moyennement amère ; odeur de digitale ; les sels ferriques le colorent en vert brun. Les alcalis le jaunissent.

Préparé avec la teinture alcoolique 25/1000 (*Codex*) le sirop vaut moins.

Préparé avec l'extrait, il est encore inférieur.

Sirop de Labelonye. — Le sirop de Labelonye est préparé avec l'extrait alcoolique ; il est moins odorant, contient 1/4 de moins de digitale.

VIN DE DIGITALE COMPOSÉ DE L'HOTEL-DIEU

VIN DIURÉTIQUE DE TROUSSEAU (*Codex*).

	gr.
Squames de scille.	7,50
Feuilles sèches de digitale	5
Baies de genièvre	75
Acétate de potassium sec	50
Alcool à 90°	100
Vin blanc	900

On divise les feuilles de digitale, les baies de genièvre et les squames de scille ; on les fait macérer dans le vin additionné d'alcool. Après dix jours de contact en vase clos, on jette sur une toile et on exprime le marc. On dissout ensuite l'acétate de potassium dans le liquide et on filtre au papier.

20 gr. de ce vin correspondent à environ 0,10 de digitale, et à 1 gr. d'acétate de potassium.

D'après M. Duroziez (1) le vin de Trousseau devrait être appelé vin trop *digitalique* de Trousseau. Le *Codex* devrait, d'après lui, modifier son vin de digitale, aussi bien que son

(1) Journ. de méd. et de chir., 30 mai 1879. — Des préparations alcooliques de digitale.

sirop. A la dose de 30 grammes par jour, il déterminerait des accidents.

GRANULES DE DIGITALINE CRISTALLISÉE

Poudre officinale à 1/100 ^e de digitaline cristallisée	1 gr.
Sucre de lait pulvérisé	3 gr.
Poudre de gomme arabique.	1 gr.
Mellite simple	q. s.

On triture longtemps et soigneusement la poudre officinale de digitaline cristallisée, avec le sucre de lait. Lorsque le mélange présentera une couleur uniforme, on ajoute la poudre de gomme, on triture de nouveau et on verse quantité suffisante de mellite simple pour obtenir une masse pilulaire que l'on divise en cent granules.

Ces granules seront colorés en rose et renfermeront chacun un dixième de milligramme de digitaline cristallisée (*Code*
1895).

PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 8 février 1895.

Le Recteur :

J. GÉRARD.

VU : *

Montpellier, le 8 février 1895.

Le Directeur :

JEANJEAN.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Poudre de digitale.
Teinture alcoolique de digitale.
Teinture éthérée de digitale.
Extrait aqueux de digitale.
Extrait alcoolique de digitale.
Cigarettes de digitale.
Sirop de digitale.
Vin de Trousseau.
